

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.29.020

吉西他滨或长春瑞滨联合顺铂治疗国人非小细胞肺癌近期疗效与骨髓抑制的 Meta 分析

赵炳芬

(胜利油田中心医院肿瘤科,山东东营 257034)

[摘要] **目的** 系统评价吉西他滨联合顺铂(GEM+DDP,GP)和长春瑞滨联合顺铂(NVB+DDP,NP)方案治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的近期疗效与骨髓抑制。**方法** 通过计算机检索万方、中国知网和维普,查阅国内公开发表的关于 GP 和 NP 方案治疗 NSCLC 的随机对照试验(RCT)。采用 RevMan 4.2 进行 Meta 分析。**结果** 共有 9 项 RCT 合计 677 例患者纳入研究。两组的有效率(RR)比较,差异无统计学意义($Z=0.50, P>0.05, OR=1.08, 95\%CI:0.80\sim1.47$)。两组白细胞减少和血小板下降发生率比较,差异均有统计学意义($Z=5.93, P<0.05, OR=0.33, 95\%CI:0.23\sim0.48; Z=4.67, P<0.05, OR=2.10, 95\%CI:1.54\sim2.86$)。**结论** NP 和 GP 方案治疗 NSCLC 的近期疗效相当,但 NP 方案患者白细胞减少发生率高,而 GP 方案血小板下降发生率高。

[关键词] 顺铂;癌,非小细胞肺;Meta 分析;骨髓抑制;吉西他滨;长春瑞滨

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)29-4092-03

The recent curative effect of gemcitabine versus navelbine combined with cisplatin in treatment of Chinese non-small-cell lung cancer and their bone marrow suppression:a Meta-analysis

Zhao Bing fen

(Department of Oncology, Central Hospital of Shengli Oil Field, Dongying, Shandong 257034, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the recent curative effect of gemcitabine plus cisplatin (GEM+DDP,GP) versus navelbine plus cisplatin (NVB+DDP,NP) in treatment of non-small cell lung cancer and their bone marrow suppression. **Methods** Using computer to search Wanfang database,CNKI database and VIP database,looked for domestic published reports about randomized controlled trials (RCT) of GP and NP treating in NSCLC. RevMan 4.2 were used for Meta-analysis. **Results** Nine RCT involving 677 patients were included in this study. There was no significant difference in RR between the two groups($Z=0.50, P>0.05, OR=1.08, 95\%CI:0.80\sim1.47$). There were significant difference in white blood cell decrease and the incidence of thrombocytopenia between the two groups($Z=5.93, P<0.05, OR=0.33, 95\%CI:0.23\sim0.48; Z=4.67, P<0.05, OR=2.10, 95\%CI:1.54\sim2.86$). **Conclusion** The recent curative effect of GP versus NP in treatment of NSCLC was similar, but the incidence of neutropenia was higher in NP, GP had higher thrombocytopenia.

[Key words] cisplatin; carcinoma, non-small cell lung; Meta-analysis; bone marrow suppression; gemcitabine; navelbine;

非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)是临床上非常常见的肺癌类型,占全部肺癌的 80%以上。由于受诊断技术的限制和中国人群普遍缺乏定期体检的习惯,80%以上的 NSCLC 患者确诊时已处于中晚期,失去了最佳手术时间,不得不采用全身化疗。以铂类为基础的两药化疗方案是目前一线治疗 NSCLC 的共识,并且对具有较佳 KPS 评分的老年人群同样可以接受。国外的一些大型Ⅲ期临床试验或者 Meta 分析都显示含铂类的两药化疗方案对晚期 NSCLC 的疗效基本相当,其主要区别在于毒性反应和治疗费用。吉西他滨联合顺铂(GEM+DDP,GP)和长春瑞滨联合顺铂(NVB+DDP,NP)是目前国内治疗晚期 NSCLC 最常见的化疗方案,并且也有大量临床文献对两种方案进行了对比,但普遍表现为样本数量小、非随机化、单中心研究,循证医学资料不充分。笔者查阅了近年来国内公开发表的关于 GP 方案与 NP 方案治疗 NSCLC 的随机对照试验(RCT),并对纳入的研究进行 Meta 分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 (1)经组织学或病理学证实的 NSCLC,不限年龄、性别、分期;(2)至少设置两组,分别接受 NP 方案和 GP 方案治疗,不得联合手术、其他化疗药物或中药,并且两组基线资料(年龄、性别、肿瘤病理类型和临床分期)比较,差异均无统

计学意义($P>0.05$);(3)国内公开发表的 RCT,无论是否采用盲法;(4)KPS 评分大于 60 分;(5)有可测量的实体病灶;(6)评价指标和标准科学统一,主要指标为近期疗效、不良反应,次要指标为生存率;(7)数据完整准确可靠,统计方法科学;(8)患者至少需完成一个周期的化疗才进行疗效评价;(9)患者体征各主要脏器检查基本正常,无化疗禁忌证。

1.2 方法

1.2.1 文献检索策略 检索万方、中国知网和维普。检索主题为“非小细胞肺癌”、“吉西他滨”、“顺铂”、“长春瑞滨”,或“非小细胞肺癌”、“GP”、“NP”。末次检索时间为 2012 年 12 月 22 日。

1.2.2 主要治疗方案 GP 方案:GEM d1,8,DDP d1 或 d1~3;NP 方案:NVB d1,8,DDP d1 或 d1~3。21 d 为 1 个周期重复,不限剂量。

1.2.3 观察指标 近期疗效依据 WHO 实体肿瘤疗效评价标准:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)、有效率(RR)为 CR+PR。毒性反应按 WHO 不良反应评价分为 0~Ⅳ度。

1.2.4 文献质量评价 根据 Jadad 量表,对随机序列的产生、随机化隐藏、盲法、撤出与退出进行分析,4 项若每项都有提到,则各记 1 分,若前 3 项有提到具体的方法则追加 1 分,总分

1~7分。

1.3 统计学处理 由两名专业的统计学专家对资料进行提取,采用双盲法,对结果有差异的数据经商讨后确定或由第3个人确定。Meta分析软件采用 RevMan 4.2 软件包,异质性检验采用 χ^2 分析,若 $P\geq 0.10$, $I^2\leq 50\%$,则无异质性,采用固定效应模型进行分析,若 $P<0.10$, $I^2>50\%$,则有异质性,采用随机效应模型进行分析。结果以优势比(OR)值、95%可信区间(CI)表示。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 文献检索情况 通过检索主题词,共搜索到文献 1 026 篇。通过阅读题目、摘要排除综述、联合其他药物治疗的方案、非 RCT、回顾性研究等文献 875 篇,进一步阅读全文排除非 RCT、观察指标和评价标准不统一、单组样本数小于 30、统计方法不科学等不符合纳入标准的 142 篇,最后共纳入研究 15 篇,677 例患者,其中 GP 组 337 例,NP 组 340 例。

2.2 文献质量评价 Jadad 评分发现整体文献质量都偏低,见表 1。

2.3 GP 组和 NP 组 RR 比较 9 个研究均对近期疗效 RR 做了报道,结果显示无异质性($P>0.05$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型分析。结果显示 GP 组和 NP 组 RR 分别为 44.21% (149/337) 和 42.35% (144/340),差异无统计学意义($Z=0.50$, $P>0.05$, $OR=1.08$, 95%CI:0.80~1.47),见图 1。

2.4 GP 组和 NP 组白细胞减少发生率比较 9 个研究均对白细胞减少做了报道,结果显示差异无统计学意义($P>0.05$, $I^2=13.1\%$),采用固定效应模型分析。结果显示 GP 组和 NP

组白细胞减少发生率分别为 60.24%(203/337) 和 80.88% (275/340),差异有统计学意义($Z=5.93$, $P<0.05$, $OR=0.33$, 95%CI:0.23~0.48),见图 2。

表 1 9 项研究的 Jadad 评分

文献	随机序列的产生	随机化隐藏	盲法	撤出与退出	Jadad 评分(分)
郭成业等 ^[1] 2010	未明确	未采用	未采用	明确	2
刘海龙等 ^[2] 2007	明确	未采用	未采用	明确	3
刘姝梅等 ^[3] 2009	未明确	未采用	未采用	未采用	1
李兆元等 ^[4] 2007	未明确	信封法	未采用	未采用	3
李涛等 ^[5] 2007	未明确	未采用	未采用	明确	2
邵中夫等 ^[6] 2007	未明确	未采用	未采用	明确	2
郑玉军等 ^[7] 2005	未明确	未采用	未采用	明确	2
刘建国等 ^[8] 2010	未明确	未采用	未采用	明确	2
张少江等 ^[9] 2011	未明确	未采用	未采用	未采用	1

2.5 GP 组和 NP 组血小板下降发生率比较 9 个研究均对血小板下降做了报道,结果显示差异无统计学意义($P>0.05$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型分析。结果显示 GP 组和 NP 组血小板下降发生率分别为 58.75%(198/337) 和 40.88%(139/340),差异有统计学意义($Z=4.67$, $P<0.05$, $OR=2.10$, 95%CI:1.54~2.86),见图 3。

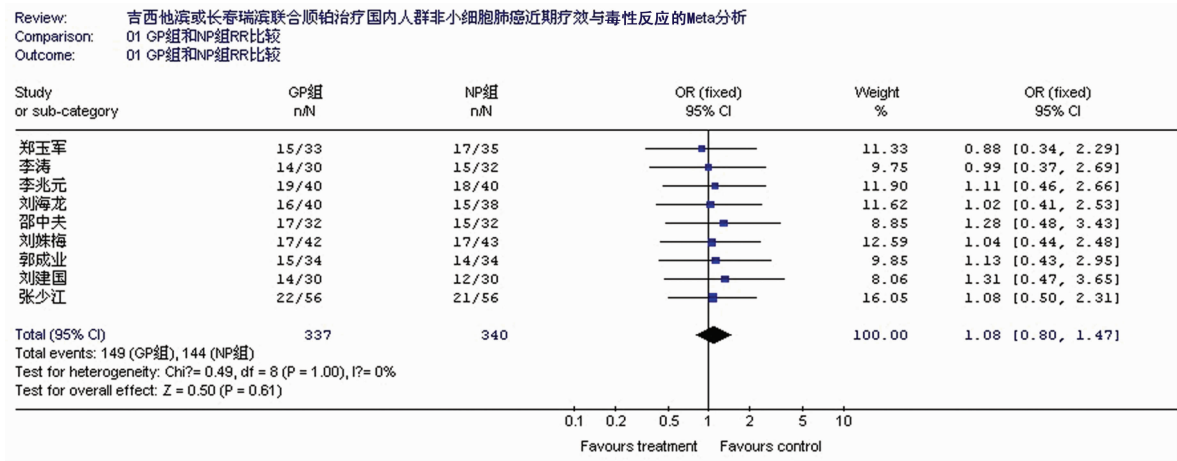


图 1 GP 组和 NP 组 RR 比较的 Meta 分析森林图

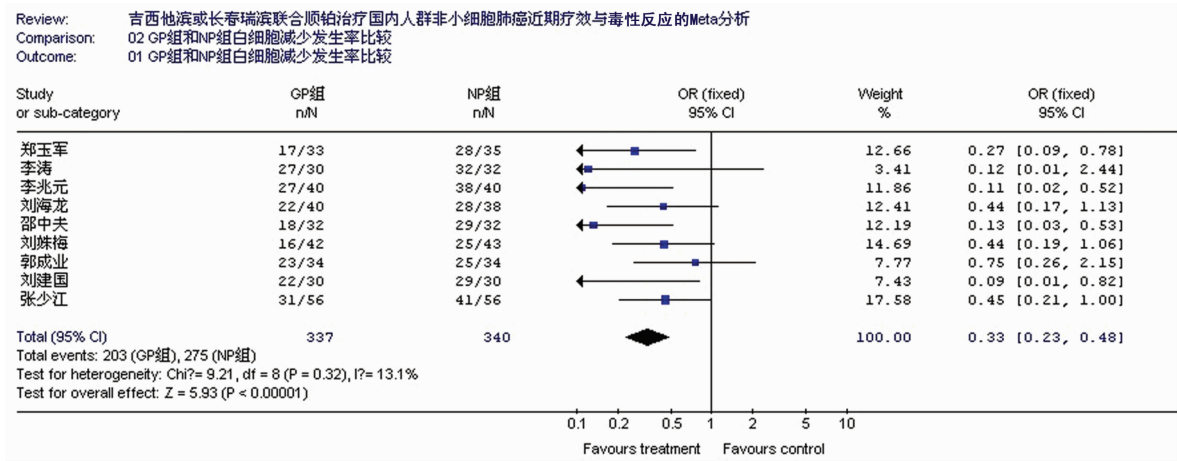


图 2 GP 组和 NP 组白细胞减少发生率比较的 Meta 分析森林图

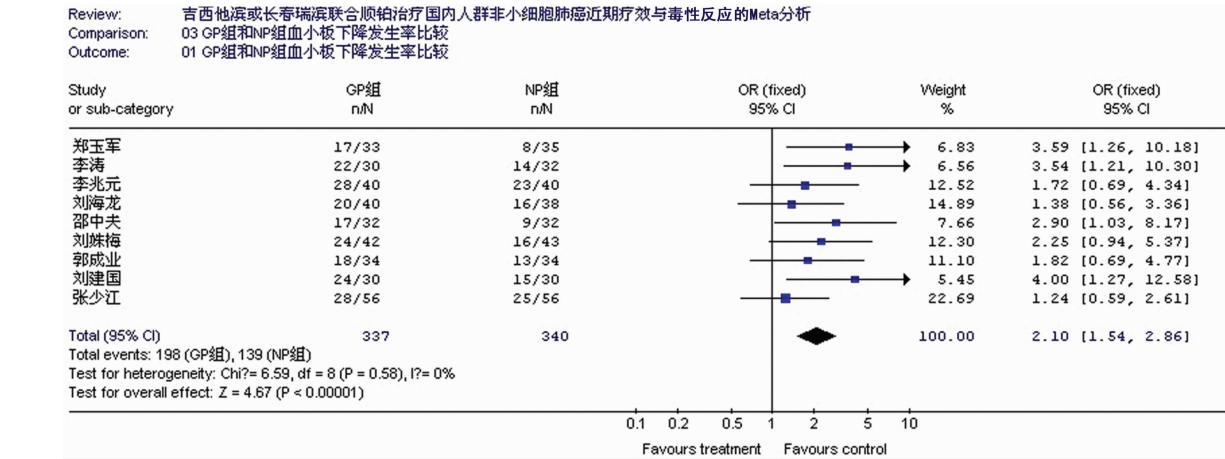


图 3 GP 组和 NP 组血小板下降发生率比较的 Meta 分析森林图

3 讨 论

姑息化疗是治疗晚期 NSCLC 的主要方式,以铂类为基础的化疗方案是首选治疗方式。吉西他滨是阿糖胞苷的类似物,进入人体后代谢转化为具有活性的二磷酸和三磷酸核苷,三磷酸核苷可以抑制核苷酸还原酶的活性,抑制三磷酸脱氧核苷的产生,阻止 DNA 合成;三磷酸核苷还可以接入 DNA 链中,完全抑制 DNA 链的继续延长,引起细胞凋亡。资料表明,GEM 和 DDP 有不同的作用机制,联用可发挥协同作用。NVB 是一种的半合成长春碱类抗癌药物,属于细胞周期特异性药物,主要作用是与微管蛋白结合,致使有丝分裂过程中微管形成障碍,使细胞有丝分裂停止于中期,阻止细胞增殖。本结果显示 DDP 联合 GEM 或 NVB 的近期 RR 为 44.21%和42.35%,差异无统计学意义($Z=0.50, P>0.05, OR=1.08, 95\%CI: 0.80\sim1.47$),说明两种方案的近期疗效基本相当。

两组的骨髓抑制有明显区别。尽管白细胞减少和血小板下降都是主要的血液学毒性,但 GP 方案和 NP 方案的差异却非常显著。结果显示 GP 方案白细胞减少的发生率为 60.24%,要明显高于 NP 方案的 80.88%,差异有统计学意义($Z=5.93, P<0.05, OR=0.33, 95\%CI: 0.23\sim0.48$)。而 NP 方案的血小板减少发生率却为 40.88%,则要低于 GP 方案的 58.75%,差异有统计学意义($Z=4.67, P<0.05, OR=2.10, 95\%CI: 1.54\sim2.86$)。临床上对于发生Ⅲ~Ⅳ度的白细胞减少,可给予集落细胞刺激因子治疗,而对于血小板下降可使用白细胞介素 11(IL-11)或自然恢复,均不影响化疗。

综上所述,NP 方案和 GP 方案作为晚期 NSCLC 化疗的一线方案,其临床疗效都可以接受,并且差异无统计学意义($P>0.05$)。二者的不良反应存在明显的区别,临床用药过程中应根据患者的具体情况选用相应的治疗方案。但由于国内纳入的文献整体质量都不高,可能对结果的评价会产生一定的影响,但有限的资料足以得出上述结论,并且仍需要大样本、多中心、前瞻性的 RCT,来进一步丰富 NSCLC 临床治疗的循证医学依据。

参考文献

[1] 郭成业,于进彩,安志洁,等. NP 和 GP 一线治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志,2010,17(9):703-705.

[2] 刘海龙,雷恒,张华. 吉西他滨联合顺铂与长春瑞滨联合论著顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J]. 临床和实验医学杂志,2007,6(7):58-59.

[3] 刘妹梅,杨海涛,季淑玉. 吉西他滨联合顺铂和长春瑞滨

联合顺铂方案治疗晚期非小细胞肺癌疗效及不良反应比较[J]. 中国医药,2009,4(2):103-105.

[4] 李兆元,黄秋华,徐海声,等. 国产吉西他滨或长春瑞滨联合顺铂治疗进展期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 现代肿瘤医学,2007,15(9):1255-1257.

[5] 李涛,宋翠萍. 长春瑞滨加顺铂、吉西他滨加顺铂治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效及毒副反应对比观察[J]. 癌症进展,2007,5(2):195-199.

[6] 邵中夫,徐岗,陈永东. NP 与 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床对照研究[J]. 现代肿瘤医学,2007,15(9):1251-1252.

[7] 郑玉军,白晓明,杜华昆. NP 与 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌 68 例疗效分析[J]. 肿瘤防治杂志,2005,12(22):1742-1744.

[8] 刘建国,安丽青,程劲光,等. GP 方案与 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 临床肺科杂志,2010,15(6):840-842.

[9] 张少江. 112 例老年晚期非小细胞肺癌吉西他滨、长春瑞滨联合顺铂治疗效果对比分析[J]. 健康必读(下旬刊),2011,4(11):29.

[10] 郭成业,于进彩,安志洁,等. NP 和 GP 一线治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志,2010,17(9):703-705.

[11] 何志高,鲍思蔚,翟晓波. 吉西他滨或长春瑞滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价[J]. 药实践杂志,2012,30(2):131-136.

[12] 况福连. 吉西他滨联合顺铂与长春瑞滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J]. 中国医药指南,2012,10(10):149-150.

[13] 陆舜,张力,虞永峰,等. 吉西他滨联合长春瑞滨方案治疗复治中国晚期非小细胞肺癌患者的多中心回顾性研究[J]. 中国肺癌杂志,2012,15(9):507-512.

[14] 何志高,严俊,陈国涵,等. 长春瑞滨(NP)或吉西他滨(GP)联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的成本效用研究[J]. 药实践杂志,2012,30(6):462-463.

[15] 李曦,杨新杰,孙怡芬,等. 含铂两药方案治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床分析[J]. 临床肿瘤学杂志,2012,17(7):634-638.